

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 82401129.0

Date de dépôt: 21.08.82

Int. Cl.³: **C 07 C 103/28, C 07 C 103/29,**
C 07 C 103/76, C 07 D 295/14,
C 07 D 295/18, A 61 K 31/165,
A 61 K 31/395

Priorité: 23.06.81 FR 8112312

Date de publication de la demande: 05.01.83
Bulletin 83/1

Etats contractants désignés: AT BE CH DE GB IT LI LU
NL SE

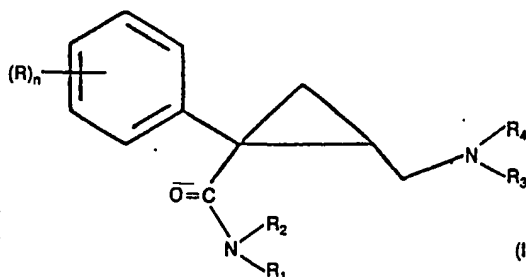
Demandeur: PIERRE FABRE S.A., 125, rue de la
Falsanderie, F-75116 Paris (FR)

Inventeur: Mouzin, Gilbert, 21 rue Sainte Foy,
F-81100 Castres (FR)
Inventeur: Cousse, Henri, La Foun de los Noblos Chemin
de Lastinos, F-81100 Castres (FR)
Inventeur: Bonnaud, Bernard, 2, rue Georges Bizet,
F-81100 Castres (FR)
Inventeur: Morre, Michel, Les Buis,
Appartement 57, 11 rue Ste Odile, F-31100 Toulouse (FR)
Inventeur: Stenger, Antoine, 11 rue des Cigales,
F-81100 Castres (FR)

Mandataire: Corre, Jacques Denis Paul et al, Cabinet
Regimbeau 26, Avenue Kléber, F-75116 Paris (FR)

Dérivés d'aryl-1 aminométhyl-2 cyclopropanes carboxamides (Z), leur préparation et leur application en tant que médicaments utiles dans le traitement des troubles du système nerveux central.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'aryl-1 aminométhyl-2 cyclopropanes carboxamides (Z) de formule générale I:



dans laquelle:

R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy, nitro et amino;

n représente les valeurs 1 ou 2;

R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe aryle ou alcoylaryle inférieur, éventuellement substitués, de préférence en position para, par un atome d'halogène, de préférence par un atome de chlore;

R₁ et R₂ pouvant également former avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons;

R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;

R₃ et R₄ pouvant également former avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi l'azote et l'oxygène, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables.

EP 0 068 999 A1

THIS IS AVAILABLE COPY

DERIVES D'ARYL-1 AMINOMETHYL-2 CYCLOPROPANES CARBOXAMIDES
(2), LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN TANT QUE
MEDICAMENTS UTILES DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES
DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

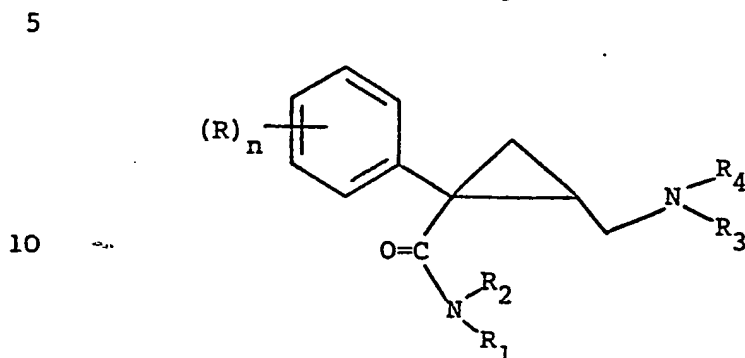
La présente invention, réalisée au Centre de
Recherches Pierre FABRE, concerne de nouveaux dérivés
d'aryl-1 aminométhyl-2 cyclopropanes carboxamides (2),
leur procédé de préparation et leur utilisation en
5 thérapeutique et en particulier dans le traitement
des troubles du système nerveux central.

La technique antérieure la plus proche connue
peut par exemple être illustrée par le brevet français
n° 75 07120 de la demanderesse concernant un procédé
10 de préparation d'acides aryl-1 hydroxyméthyl-2 cyclo-
propanes carboxyliques.

Ces dérivés acide-alcools ont par ailleurs fait
l'objet d'une publication de G.Mouzin, H.Cousse, B.Bonnaud
dans Synthesis 1978, 304, reprise dans Synthetic Methods
15 or Organic Chemistry (Ed.W. Theilheimer) 34,1980,317.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'acide
phényl-1 hydroxyméthyl-2 cyclopropane carboxylique,
décrits par S.Casadio, B.Bonnaud, G.Mouzin et H.Cousse
dans Boll. Chim. Farm. 117, 1978, 331, a montré la
20 faible activité pharmacologique de ces dérivés.

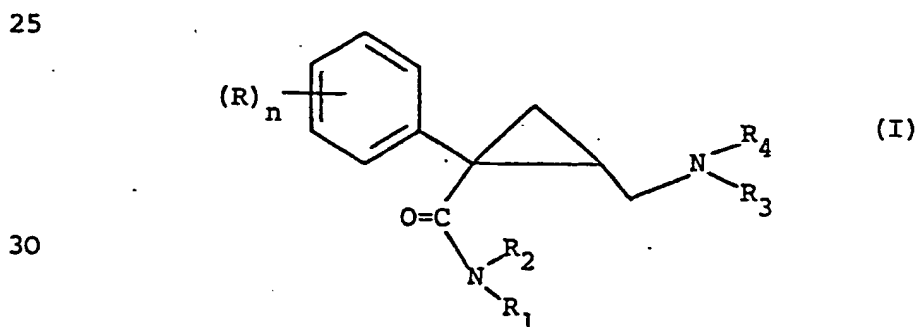
La présente invention se rapporte à des composés qui se distinguent de ceux de la technique antérieure précitée ; il s'agit d'amino amides cyclopropaniques répondant à la formule générale :



15 Il a en effet été démontré que certaines modulations effectuées au niveau des groupes fonctionnels portés par le groupe cyclopropanique conféraient à ces nouveaux amino amides cyclopropaniques de forts intéressantes propriétés pharmacologiques et plus particulièrement une action antidépressive très nette, qui permet d'utiliser

20 ces composés en thérapeutique dans le traitement des troubles du système nerveux central.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'aryl-1 aminométhyl-2 cyclopropanes carboxamides (Z) de formule générale I :



dans laquelle :

35 R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur,

hydroxy, nitro et amino ;

n représente les valeurs 1 ou 2 ;

5 R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, ou un groupe aryle ou alcoylaryle inférieur, éventuellement substitués, de préférence en position para, par un atome d'halogène, de préférence par un atome de chlore ;

10 R_1 et R_2 pouvant également former avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons ;

R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ;

15 R_3 et R_4 pouvant également former avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi l'azote et l'oxygène.

20 La présente invention concerne également les sels des composés de formule générale I avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables.

A titre d'exemples non limitatifs de ces sels on mentionnera les halogénohydrates, tels que chlorhydrate, fumarate, maléate, oxalate, citrate et le glutamate.

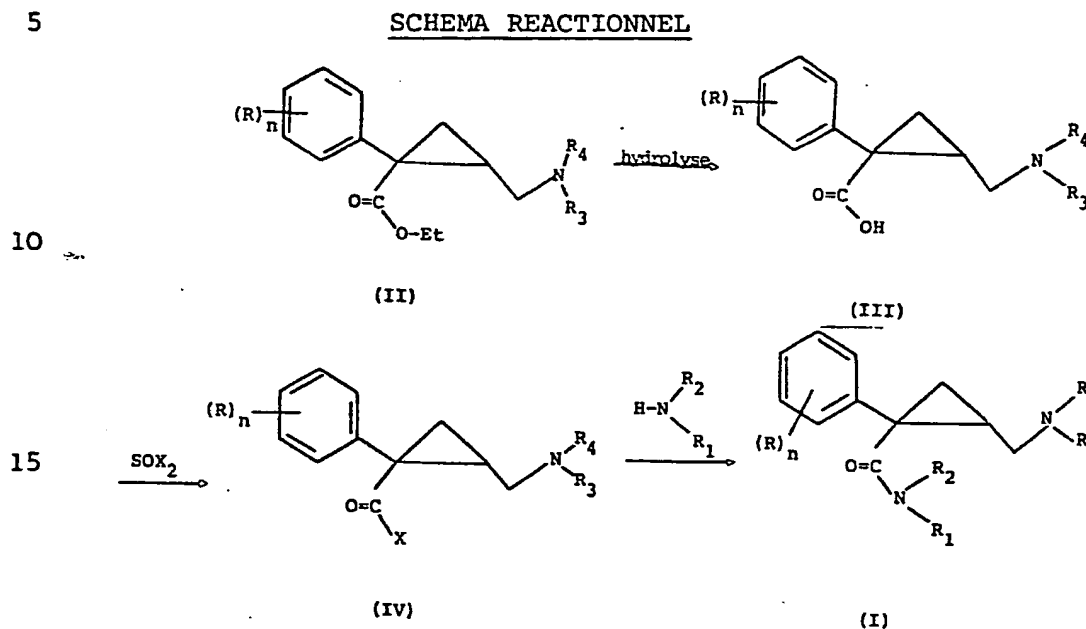
25 Dans la présente description, les radicaux alcoyle inférieur et les fragments alcoyle inférieur des radicaux alcoylaryle et alcoxy désignent des chaînes hydrocarbonées linéaires ou ramifiées, contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

30 La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule générale I, consistant à hydrolyser un amino ester de formule générale (II), pour obtenir un amino-acide de formule générale (III).

35 Ledit amino acide de formule générale (III) est à son tour transformé en halogénure correspondant de formule générale (IV) au moyen d'un halogénure de thionyle. L'halogénure de formule générale (IV) est ensuite condensé

sur une amine.

Le procédé de préparation conforme à la présente invention peut être illustré par le schéma réactionnel ci-après :



20 X représente un atome d'halogène, et
R, R₁, R₂, R₃, R₄ et n ont les significations
données précédemment à propos de la formule
générale I.

25 Les exemples mentionnés ci-après illustrent l'inven-
tion sans bien entendu en limiter la portée.

Exemple 1

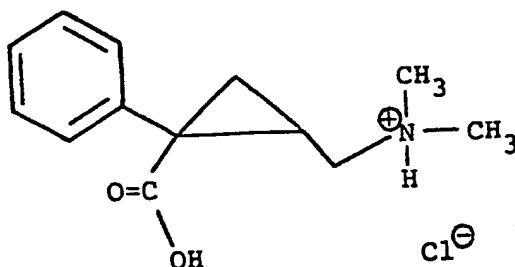
Préparation du phényl-1 aminocarbonyl-1 diméthylamino
méthyl-2 cyclopropane (Z)

30. a) chlorhydrate de phényl-1 carboxy-1 diméthylamino
méthyl-2 cyclopropane (Z)

A une solution de 21,15 g de chlorhydrate de phényl-1
éthoxy carbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z)
35 dans 200 cm³ d'éthanol, on ajoute 180 cm³ de soude (N).

La solution est chauffée au reflux pendant 4 heures puis est neutralisée par addition de 105 cm³ d'acide chlorhydrique (N). On évapore jusqu'à siccité et l'on reprend par de l'éthanol, on chlorhydrate et on précipite par addition d'éther éthylique.

On récupère avec un rendement de 85 % le produit de formule :



Formule brute : C₁₃H₁₈Cl N O₂

Masse moléculaire : 255,7

Cristaux : blancs

Point de fusion : 200°C

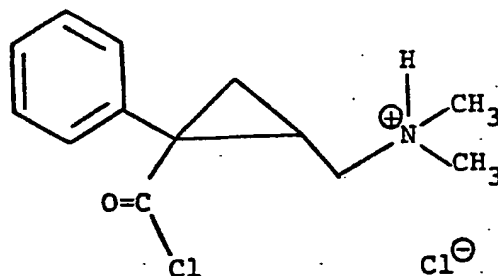
Chromatographie sur plaque :

- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- solvant : butanol-acide acétique-eau 6/2/2
- révélation : UV et iode
- R_f : 0,33.

b) chlorhydrate de phényl-1 chloro carbonyl-1 diméthylamino méthyl-2 cyclopropane (Z)

On maintient sous agitation à température ambiante pendant 12 h, un mélange de 17,5 g de chlorhydrate de phényl-1 carboxy-1 diméthylaminométhyl cyclopropane (Z) dans 26 cm³ de chlorure de thionyle. Puis on ajoute 150 cm³ d'éther éthylique, le produit cristallise et on récupère avec un rendement de 95 % le produit de formule :

5

10 Formule brute : $C_{13}H_{17}Cl_2NO$

Masse moléculaire : 274,2

Cristaux : blancs

Point de fusion : 135°C.

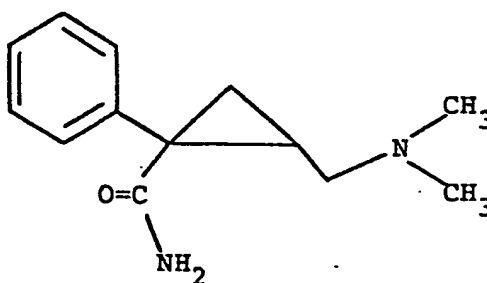
15

c) phényl-1 amino carbonyl-1' diméthylaminométhyl-2
cyclopropane (Z)

20

Dans 15 cm³ d'ammoniaque à 20 % on introduit sous agitation et à température ambiante 5,48 g de chlorhydrate de phényl-1 diméthyl aminométhyl-2 cyclopropane (Z) puis on maintient 4 heures à température ambiante. Après les traitements habituels, on récupère par recristallisation dans l'éther de pétrole avec un rendement de 75 % le produit de formule :

25



30

Formule brute : $C_{13}H_{18}N_2O$

Masse moléculaire : 218,29

Cristaux : blancs

Point de fusion : 84°C

Chromatographie sur plaque :

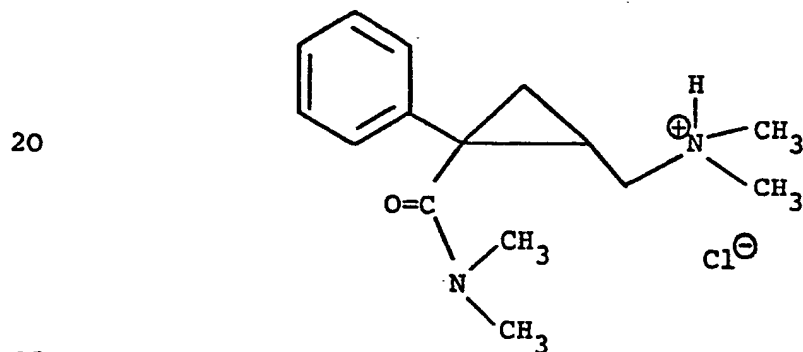
- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- 5 - solvant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 80/18/2
- révélation : UV et iode
- Rf : 0,44

Spectre IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1670 cm^{-1} .

10 Exemple 2

Préparation du phényl-1 diméthylamino carbonyl-1
diméthylamino méthyl-2 cyclopropane (Z)

15 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant la diméthylamine et en salifiant par l'acide chlorhydrique on obtient le produit de formule :



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{Cl N}_2 \text{O}$

Masse moléculaire : 282,8

Cristaux : blancs

Point de fusion : 210°C

30 Chromatographie sur plaque :

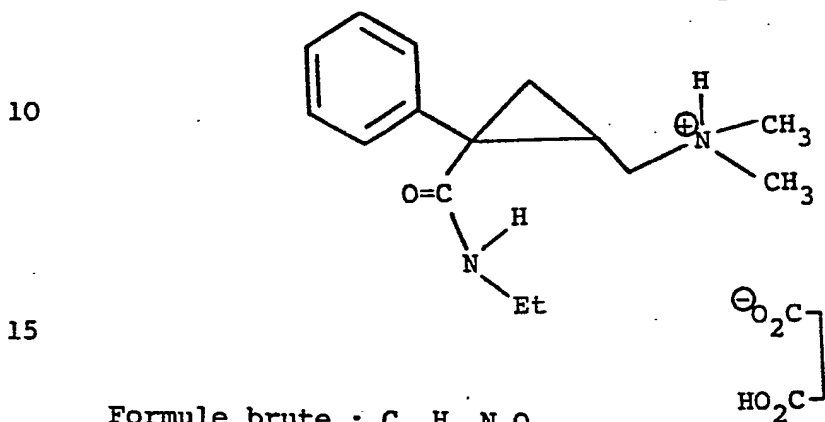
- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- solvant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 80/18/2
- révélation : UV et iode
- Rf : 0,52

35 Spectre IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1630 cm^{-1} .

Exemple 3

Maléate de phényl-1 éthylamino carbonyl-1 diméthyl-
amino méthyl-2 cyclopropane (Z)

D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant l'éthylamine et l'acide maléique comme agent salifiant on obtient le produit de formule :



Formule brute : $C_{19}H_{26}N_2O_5$

Masse moléculaire : 362,4

Cristaux : blancs

Point de fusion : 105°C

Chromatographie sur plaque :

- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- solvant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 80/18/2
- révélation : UV et iode
- Rf : 0,58

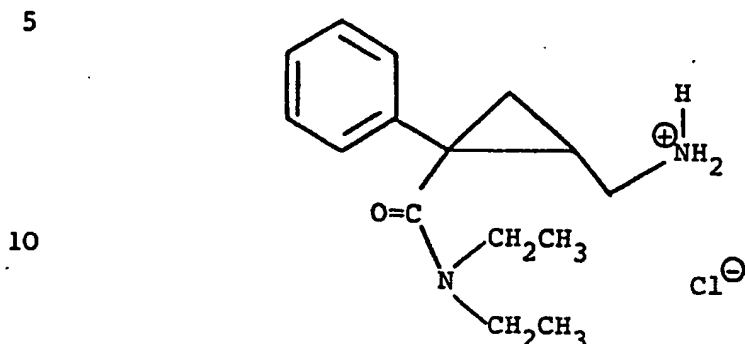
Spectre IR (KBr) : ν C=O (amide) 1645 cm^{-1} .

Exemple 4

Chlorhydrate de phényl-1 diéthylaminocarbonyl-1
amino méthyl-2 cyclopropane (Z)

D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en hydrolysant le chlorhydrate de phényl-1 éthoxy

carbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z) puis en traitant le chlorure d'acide intermédiaire par la diéthylamine et en salifiant par l'acide chlorhydrique, on obtient le produit de formule :



Formule brute : C₁₅H₂₃Cl N₂ O

15 Masse moléculaire : 282,8

Cristaux : blancs

Point de fusion : 180°C

Chromatographie sur plaque :

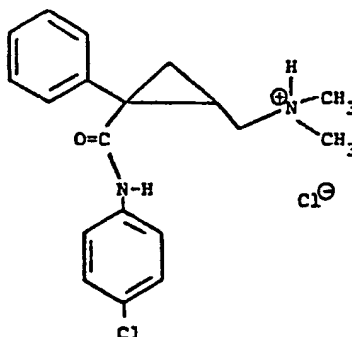
- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- 20 - solvant : butanol-acide acétique-eau 6/2/2
- révélation : UV et iode
- R_f : 0,44

Spectre IR (KBr) : \nearrow C=O 1620 cm⁻¹.

25 Exemple 5

Préparation du phényl-1 diméthylaminométhyl-2 N(4' chlorophényl) cyclopropane carboxamide (Z) chlorhydrate

30 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant la parachloroaniline et en salifiant par l'acide chlorhydrique on obtient le produit de formule :



5

Formule brute : $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O$

10 Masse moléculaire : 365,3

Cristaux : blancs

Point de fusion : 226°C

Chromatographie sur plaque :

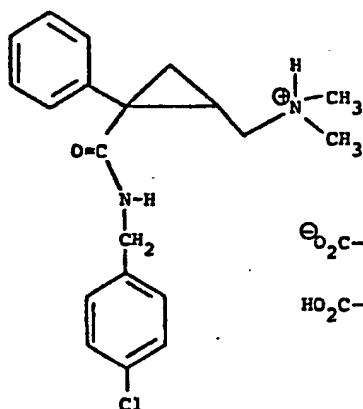
- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- 15 - solvant : butanol-acide acétique-eau 6/2/2
- révélation : UV et iode
- Rf : 0,46

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ 1665 cm^{-1} .

20 Exemple 6

Préparation du phényl-1 diméthylaminométhyl-2 N(4'
chloro benzyl) cyclopropane carboxamide (Z) maléate

25 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant la parachlorobenzylamine et en salifiant avec l'acide maléique, on obtient le produit de formule :



5

10

Formule brute : $C_{24}H_{27}ClN_2O_5$

Masse moléculaire : 458,9

Cristaux : blancs

Point de fusion : 110°C

15

Chromatographie sur plaque :

- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- solvant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 80/18/2
- révélation : UV et iode
- Rf : 0,76

20

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1} (amide).

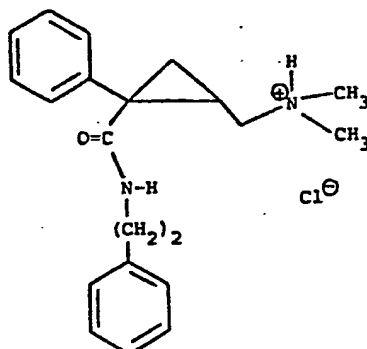
Exemple 7

25

Préparation du chlorhydrate de phényl-1 diméthyl-
amino méthyl-2 N(phényl-2 éthyl) cyclopropane
carboxamide (Z)

30

D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant la phényl-2 éthylamine et en salifiant avec l'acide chlorhydrique, on obtient le produit de formule :



5

10 Formule brute : $C_{21}H_{27}Cl N_2 O$

Masse moléculaire : 358,9

Cristaux : blancs

Point de fusion : $160^{\circ}C$

Chromatographie sur plaque :

15

- support : gel de silice 60 F 254 Merck

- solvant : butanol-acide acétique-eau 6/2/2

- révélation : UV et iode

- Rf : 0,45

Spectre IR (KBr) : $\nearrow C=O$ 1650 cm^{-1} .

20

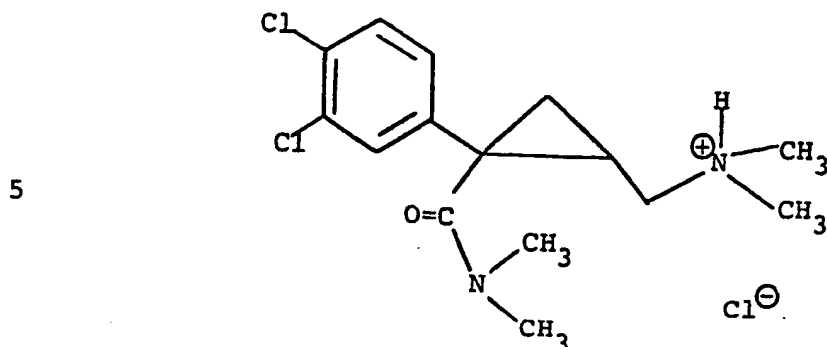
Exemple 8

Préparation du chlorhydrate de (dichloro-3-4
phényl-1) diméthylaminométhyl-2, N-N-diméthyl
cyclopropane carboxamide (Z)

25

D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant le chlorhydrate de (dichloro-3-4 phényl)-1 éthoxy carbonyl-1 diméthylamino méthyl-2 cyclopropane (Z) puis en traitant le chlorure d'acide intermédiaire par la diméthylamine, on obtient le produit de formule :

30



Formule brute : $C_{15}H_{21}Cl_3N_2O$

Masse moléculaire : 351,7

Cristaux : blancs

Point de fusion : 239-240°C

15 Chromatographie sur plaque :

- support : gel de silice 60 F 254 Merck
- solvant : butanol-acide acétique-eau 6/2/2
- révélation : UV et iode
- Rf : 0,27

20 Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ 1630 cm^{-1} .

Exemple 9

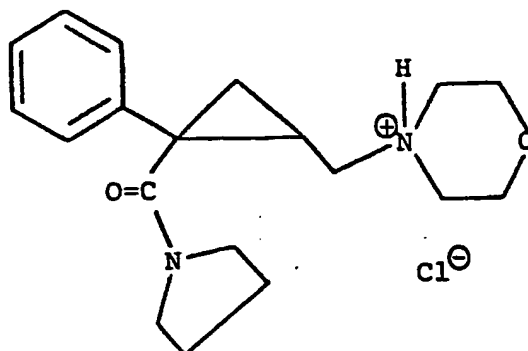
Préparation du chlorhydrate de phényl-1 pyrrolidino
carbonyl-1 morpholino méthyl-2 cyclopropane (Z)

25

D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en hydrolysant le chlorhydrate de phényl-1 éthoxy carbonyl-1 morpholino méthyl-2 cyclopropane (Z) puis en traitant le chlorure d'acide intermédiaire par la pyrrolidine, on obtient le produit de formule :

30

5

10 Formule brute : $C_{19}H_{27}Cl N_2O_2$

Masse moléculaire : 350,9

Cristaux : jaune pâle

Point de fusion : $260^{\circ}C$

Chromatographie sur plaque :

- 15
- support : gel de silice 60 F 254 Merck
 - solvant : butanol-acide acétique-eau 6/2/2
 - révélation : UV et iode
 - R_f : 0,25

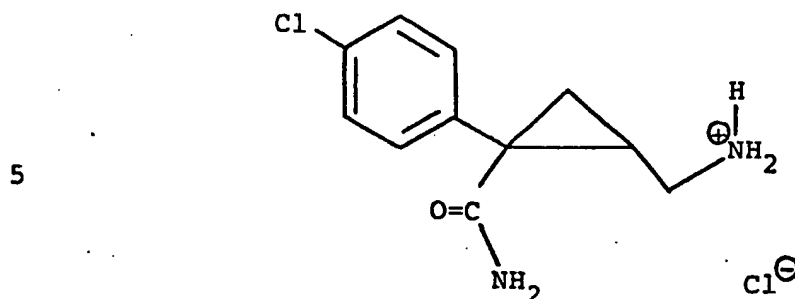
Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ 1630 cm^{-1} .

20

Exemple 10

Préparation du chlorhydrate de p-chlorophényl-1
aminocarbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z)

- 25 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en hydrolysant le chlorhydrate de p-chlorophényl-1 éthoxy carbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z), puis en traitant le chlorure d'acide intermédiaire par l'ammoniaque et en salifiant par l'acide chlorhydrique,
- 30 on obtient le produit de formule :

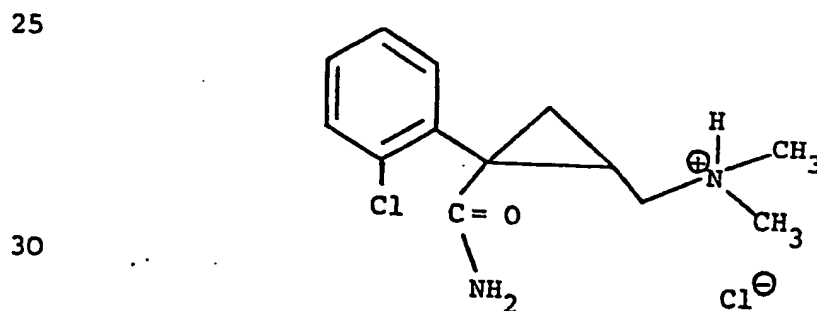


10 Formule brute : $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$
 Masse moléculaire : 261,15.

Exemple 11

15 Préparation du chlorhydrate d'orthochlorophényl-1
amino carbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane
(Z)

20 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple
 1, mais en hydrolysant le chlorhydrate d'orthochlorophényl-
 1 éthoxy carbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z),
 puis en traitant le chlorure d'acide intermédiaire par
 l'ammoniaque et en salifiant par l'acide chlorhydrique,
 on obtient le produit de formule :



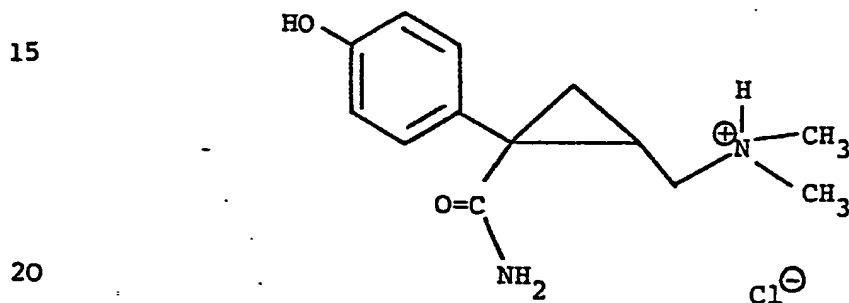
Formule brute : $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$

Masse moléculaire : 289,21.

Exemple 12

5 Préparation du chlorhydrate de p-hydroxy phényl-1
 amino carbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z)

10 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple
 1, mais en hydrolysant le p-hydroxyphényl-1 éthoxy carbonyl-
 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z), puis en traitant
 le chlorure d'acide intermédiaire par l'ammoniaque et en
 salifiant par l'acide chlorhydrique, on obtient le
 produit de formule :



Formule brute : $C_{13}H_{19}Cl N_2O_2$

Masse moléculaire : 270,76.

25

Exemple 13

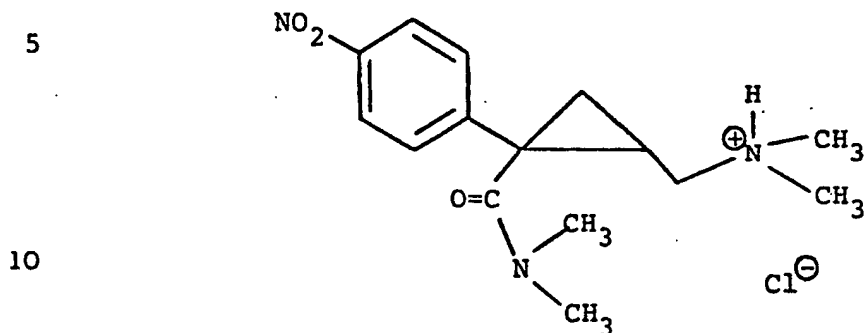
Préparation du chlorhydrate de p-nitro phényl-1
 diméthyl aminocarbonyl-1 diméthylaminométhyl-2
 cyclopropane (Z)

30

 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple
 1, mais en hydrolysant le p-nitrophényl-1 éthoxy carbonyl-1
 diméthylamino méthyl-2 cyclopropane (Z) puis en traitant



le chlorure d'acide intermédiaire par la diméthylamine et en salifiant par l'acide chlorhydrique, on obtient le produit de formule :



Formule brute : $C_{15}H_{22}ClN_3O_3$

Masse moléculaire : 327,8.

15

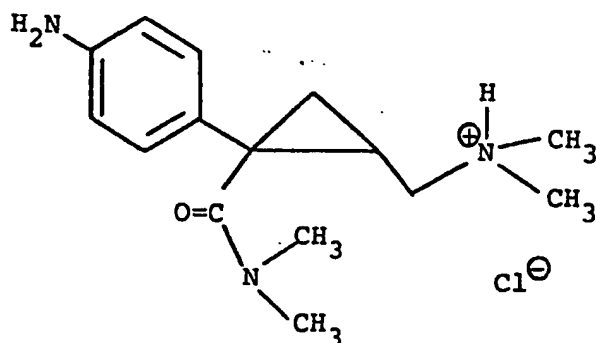
Exemple 14

Préparation du chlorhydrate de p-aminophényl-1
diméthyl aminocarbonyl-1 diméthylaminométhyl-2
cyclopropane (Z)

20

D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple 1, mais en hydrolysant le p-aminophényl-1 éthoxycarbonyl-1 diméthyl aminométhyl-2 cyclopropane (Z) puis en traitant le chlorure d'acide intermédiaire par la diméthylamine et en salifiant par l'acide chlorhydrique, on obtient le produit de formule :

25



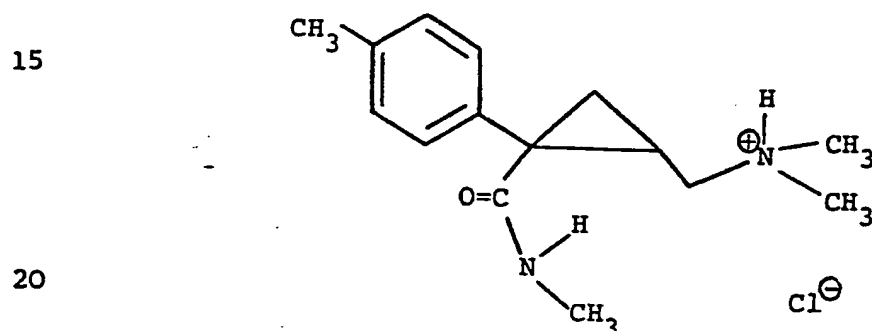
Formule brute : $C_{15}H_{24}Cl N_3O$

Masse moléculaire : 297,8.

Exemple 15

- 5 Préparation du chlorhydrate de p-tolyl-1 méthylamino
 carbonyl-1 diméthylamino méthyl-2 cyclopropane (Z)

 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple
1, mais en hydrolysant le p-toluy-1 éthoxy carbonyl-1
10 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z) puis en traitant
le chlorure d'acide intermédiaire par la diméthylamine
et en salifiant par l'acide chlorhydrique, on obtient
le produit de formule :



Formule brute : $C_{15}H_{23}Cl N_2 O$

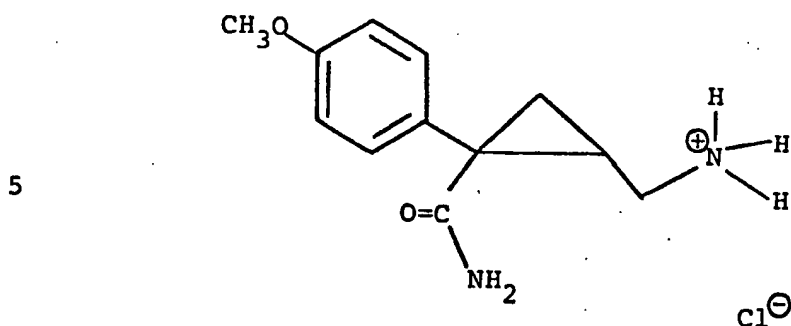
Masse moléculaire : 282,8.

25

Exemple 16

- Préparation du chlorhydrate de p-méthoxy phényl-1
 amino méthylcarbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z)

30 D'une façon similaire à celle décrite dans l'exemple
1, mais en hydrolysant le p-méthoxy phényl-1 éthoxy
carbonyl-1 amino méthyl-2 cyclopropane (Z) puis en traitant
le chlorure d'acide intermédiaire par l'ammoniaque et en
salifiant par l'acide chlorhydrique, on obtient le produit
35 de formule :



10 Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl N}_2 \text{O}_2$
 Masse moléculaire : 256,7.

Expérimentations

a) Toxicologie

15 Les composés chimiques précédemment décrits ont été soumis à des contrôles de toxicité.

Cette étude a été effectuée chez la souris conventionnelle pesant de 20 à 22 grammes.

Les substances ont été administrées par voie orale.

20 La DL_{50} est calculée selon la méthode de KARBER, Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 1931, 162, 480.

Toutes les DL_{50} observées sont comprises entre 300 et 1000 mg/kg.

b) Etude pharmacologique

25 Les expérimentations pharmacologiques auxquelles ont été soumises les molécules chimiques, objet de la présente invention, ont permis de mettre en évidence une activité antidépressive.

30 A titre d'exemple particulier on citera le composé de l'exemple 4, le chlorhydrate de phényl-1 diéthylamino-carbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z), qui a une DE_{50} de 0,1 mg/kg sur le test de potentialisation de la toxicité de la yohimbine, alors que la désimipramine
 35 prise comme référence a une DE_{50} de 1,6 mg/kg.

c) Application thérapeutique

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques et de leur faible toxicité, ces composés peuvent être utilisés en thérapeutique dans le traitement des troubles du système nerveux central ; le composé de l'exemple 4, le chlorhydrate de phényl-1 diéthylaminocarbonyl-1 amino-méthyl-2 cyclopropane (Z), ayant conduit à des résultats tout particulièrement intéressants.

Les composés de formule générale I selon la présente invention et leurs sels d'addition avec des acides thérapeutiquement compatibles peuvent ainsi être utilisés comme médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques adaptées facilitant la biodisponibilité. Ces préparations peuvent se présenter sous forme solide par exemple de comprimés, dragées, capsules, gélules ou sous forme liquide, par exemple de solutions, suspensions ou émulsions. Les préparations pharmaceutiques sous une forme appropriée à l'injection sont soumises à des opérations pharmaceutiques classiques, telles que stérilisation et/ou peuvent contenir des adjuvants par exemple des agents conservateurs, stabilisants, de mouillage ou d'émulsification, des comprimés tampons, etc.

Les dosages auxquels les composés actifs et leurs sels d'addition peuvent être administrés, peuvent varier dans des proportions importantes selon l'état du patient.

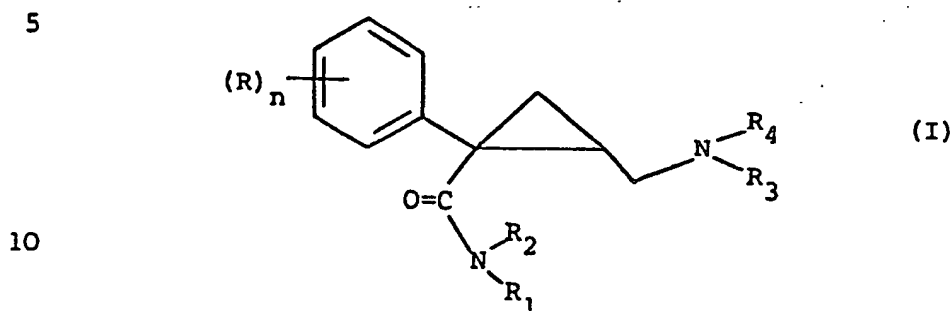
Un dosage quotidien d'environ 0,1 mg à 1 mg/kg de poids corporel est toutefois préféré.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être utilisées en médecine humaine et vétérinaire et plus particulièrement dans le traitement d'états dépressifs névrotiques et réactionnels de diverses natures.

Bien entendu, la présente invention ne se trouve pas limitée aux exemples particuliers mentionnés à simple titre illustratif, mais il est parfaitement possible sans pour autant sortir du cadre de l'invention d'en imaginer un certain nombre de variantes et de modifications.

REVENDECATIONS

1) Nouveaux dérivés d'aryl-1 aminométhyl-2
cyclopropanes carboxamides (Z) répondant à la formule
générale I :



dans laquelle :

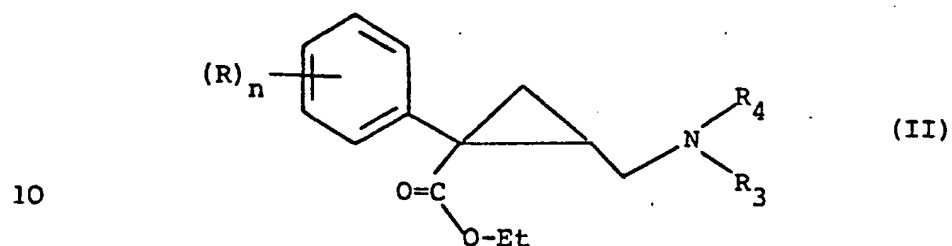
- 15 R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,
un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur,
hydroxy, nitro et amino ;
- n représente les valeurs 1 ou 2 ;
- 20 R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un groupe
alcoyle inférieur, un groupe aryle ou alcoylaryle
inférieur, éventuellement substitués, de préfé-
rence en position para, par un atome d'halogène,
de préférence par un atome de chlore ;
- R_1 et R_2 pouvant également former avec l'atome d'azote
voisin un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons ;
- 25 R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou un
groupe alcoyle inférieur ;
- R_3 et R_4 pouvant également former avec l'atome d'azote
voisin un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, contenant
éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi
- 30 parmi l'azote et l'oxygène,
ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques
thérapeutiquement acceptables.

2) Composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi :

- 5 - le phényl-1 aminocarbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- le phényl-1 diméthylamino carbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- le maléate de phényl-1 éthylamino carbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- 10 - le chlorhydrate de phényl-1 diéthylaminocarbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- le phényl-1 diméthylaminométhyl-2 N(4' chlorophényl) cyclopropane carboxamide (Z) chlorhydrate ;
- le phényl-1 diméthylaminométhyl-2 N(4' chlorobenzyl) cyclopropane carboxamide (Z) maléate ;
- 15 - le chlorhydrate de phényl-1 diméthylaminométhyl-2 N(phényl-2 éthyl) cyclopropane carboxamide (Z) ;
- le chlorhydrate de (dichloro-3-4 phényl-1) diméthylaminométhyl-2 N-N-diméthylcyclopropane carboxamide (Z) ;
- 20 - le chlorhydrate de phényl-1 pyrrolidino carbonyl-1 morpholino méthyl-2 cyclopropane (Z) ;
- le chlorhydrate de p-chlorophényl-1 aminocarbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- le chlorhydrate d'orthochlorophényl-1 aminocarbonyl-1 diméthylamino méthyl-2 cyclopropane (Z) ;
- 25 - le chlorhydrate de p-hydroxyphényl-1 aminocarbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- le chlorhydrate de p-nitrophényl-1 diméthylaminocarbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- 30 - le chlorhydrate de p-aminophényl-1 diméthylaminocarbonyl-1 diméthylaminométhyl-2 cyclopropane (Z) ;
- le chlorhydrate de p-tolyl-1 méthylaminocarbonyl-1 diméthylamino méthyl-2 cyclopropane (Z), et
- 35 - le chlorhydrate de p-méthoxy phényl-1 aminométhyl carbonyl-1 aminométhyl-2 cyclopropane (Z).

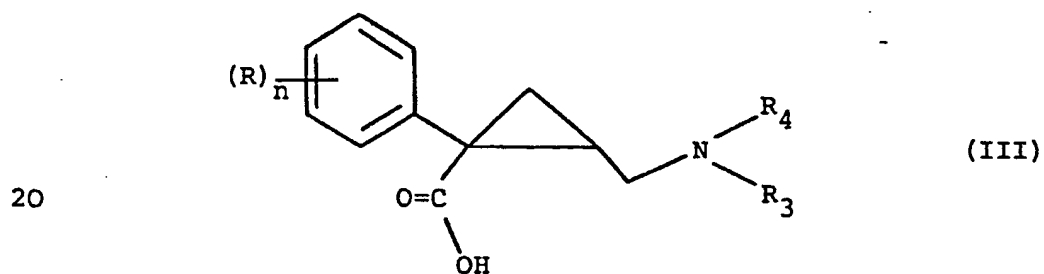
3) Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on hydrolyse l'amino ester de formule générale II :

5

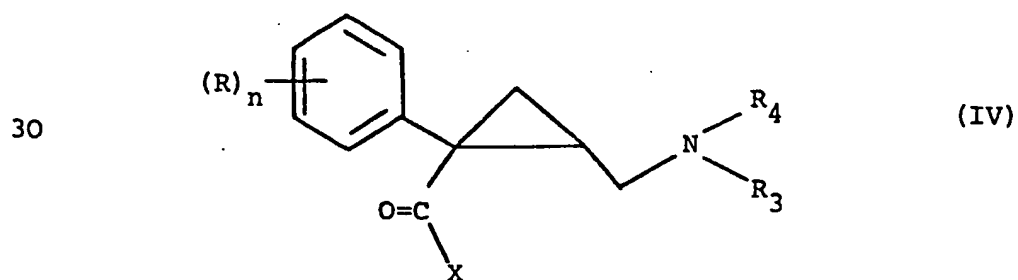


pour obtenir les aminoacides de formule générale III :

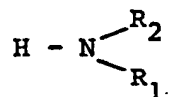
15



25 ces dérivés de formule générale III étant transformés en halogénure de formule générale IV par un halogénure de thionyle SO X₂ :



les dérivés de formule générale IV étant ensuite traités
par une amine de formule :



5

pour donner les composés de formule générale I ;

X représentant un atome d'halogène et

10 R, R₁, R₂, R₃, R₄ et n ayant les significations
données à la revendication 1.

4) A titre de médicaments nouveaux les composés
selon l'une des revendications 1 et 2.

5) Les compositions pharmaceutiques caractérisées
en ce qu'elles contiennent comme principe actif au
15 moins un composé selon l'une des revendications 1 et 2.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0068999

Numéro de la demande

EP 82 40 1129

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. *)
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol.90, no.11, 12 mars 1979, page 561, résumé no.86788f, Columbus, Ohio (US) S. CASADIO et al.: "1-Phenyl-2-(hydroxymethyl) cyclopropanecarboxylic acid and derivatives" & Boll. Chim. Farm. 1978, 117(6), 331-42 * résumé * & CHEMICAL ABSTRACTS, vol.90, Chemical Substance Index, Ch-Io, janvier-juin 1979 * pages 1953 à 1960 *	1	C 07 C 103/28 C 07 C 103/29 C 07 C 103/76 C 07 D 295/14 C 07 D 295/18 A 61 K 31/165 A 61 K 31/395
Y	FR-A-2 208 661 (HEXACHIMIE) * revendications *	1, 4-5	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. *)
			C 07 C 103/00 C 07 D 295/00 A 61 K 31/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 20-09-1982	Examineur MOREAU J.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.